

**New 2'-aminomethyl-biphenyl-2-carboxamide derivatives, are potassium channel blockers specially useful for treating re-entry or supraventricular arrhythmia or atrial fibrillation or flutter**

Patent Number: DE19947457

Publication date: 2001-04-05

Inventor(s): BELOW PETER (DE); BRENDL JOACHIM (DE); SCHMIDT WOLFGANG (DE)

Applicant(s): AVENTIS PHARMA GMBH (DE)

Requested Patent: ☐ DE19947457

Application Number: DE19991047457 19991002

Priority Number (s): DE19991047457 19991002

IPC Classification: C07C233/64; A61K31/166; A61P9/06

EC Classification: C07C275/42, C07C237/42, C07C271/22, C07C271/54, C07C311/06, C07C311/13, C07C311/19, C07C311/29, C07C311/46, C07C311/47, C07C317/18, C07C335/16, C07D213/40B, C07D233/54C

Equivalents: AU7777800, ☐ WO0125189

### Abstract

2'-(N-Substituted aminomethyl)-biphenyl-2-carboxamides (I) are new. Biphenyl derivatives of formula (I) and their salts are new. R1 = COOR9, SO2R10, COR11, CONR12R13 or CSNR12R13; R9 = -CxH2x-R14; R14 = alkyl, cycloalkyl, CF3, C2F5, CH2F, CHF2 or OR15; or phenyl, naphthyl, furyl, thienyl or Het (all optionally substituted by 1-3 of halo, CF3, NO2, CN, COOMe, CONH2, COMe, NH2, OH, T, OT, NMe2, SO2NH2, SO2Me or NHSO2Me); x = 0-4, provided that x is not 0 if R14 = OR15 or SO2Me; T = 1-4C alkyl; Het = N-containing heterocycle with 1-9C; R15 = 1-5C alkyl, 3-6C cycloalkyl or CF3; R10 - R12 = as R9; R13, R2 = or T; R3 = -CyH2y-R16 or CHR18R19; R4 = H or alkyl; or R3 + R4 = (CH2)4 or (CH2)5, optionally having one CH2 replaced by O, S, NH, NMe or N(CH2Ph)); R16 = alkyl, cycloalkyl, CF3, C2F5, CH2F, CHF2 or OR17; or phenyl, naphthyl, furyl, thienyl or Het (all optionally substituted by 1-3 of halo, CF3, NO2, CN, COOMe, CONH2, COMe, NH2, OH, T, OT, NMe2, SO2NH2, SO2Me or NHSO2Me); y = 0-4, provided that y is not 0 if R16 = OR17 or SO2Me; R17 = H, 1-5C alkyl, 3-6C cycloalkyl or phenyl (optionally substituted as in R16); R18 = -CzH2z-R16; z = 0-3; R19 = COOH, CONH2, CONR20R21 or COOR21; R20, R21 = H or T; R5 - R8 = H, halo, CF3, NO2, CN, COOMe, CONH2, COMe, NH2, OH, T, OT, NMe2, SO2NH2, SO2Me or NHSO2Me. Unless specified otherwise alkyl moieties have 1-6C and cycloalkyl moieties 3-11C.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**  
⑩ **DE 199 47 457 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 C 233/64**  
A 61 K 31/166  
A 61 P 9/06

②1 Aktenzeichen: 199 47 457.5  
②2 Anmeldetag: 2. 10. 1999  
④3 Offenlegungstag: 5. 4. 2001

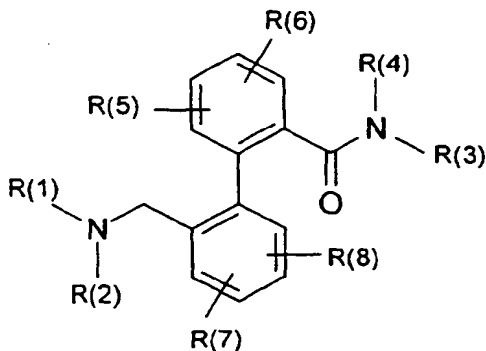
DE 199 47 457 A 1

⑦1 Anmelder:  
Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929  
Frankfurt, DE

⑦2 Erfinder:  
Brendel, Joachim, Dr., 61118 Bad Vilbel, DE;  
Schmidt, Wolfgang, Dr., 65929 Frankfurt, DE;  
Below, Peter, Dr., 60529 Frankfurt, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤4 2'-Substituierte 1,1'-Biphenyl-2-carbonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen
- ⑤7 2'-Substituierte 1,1'-Biphenyl-2-carbonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen
- Verbindungen der Formel I;



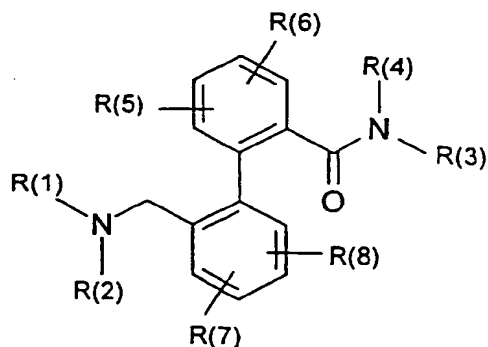
worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7) und R(8) die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, sind ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhoff-Flattern (atriales Flattern).

DE 199 47 457 A 1

zeutische Wirkstoffe (z. B. Tedisamil, Bupivacaine oder Sertindole) wurde zwar eine blockierende Wirkung auf den Kv1.5-Kanal beschrieben, doch stellt die Kv1.5-Blockade hier jeweils nur eine Nebenwirkung neben anderen Hauptwirkungen der Substanzen dar. In WO 98 04 521 werden Aminoindane als Kaliumkanalblocker beansprucht, die den Kv1.5-Kanal blockieren. Allerdings wird für diese Verbindungen auch eine äquipotente Wirkung auf den Kv1.3-Kanal beschrieben. Eine Blockade des Kv1.3-Kanals, der eine Rolle in menschlichen T-Lymphozyten spielt, führt zu einer immunsuppressiven Wirkung, die als Nebenwirkung eines chronisch zu verabreichenden Antiarrhythmikums nicht erwünscht ist. In den Anmeldungen WO 98 18 475 und WO 98 18 476 wird die Verwendung verschiedener Pyridazinone und Phosphinoxide als Antiarrhythmika beansprucht, die über eine Blockade des  $IK_{AT}$  wirken sollen. Allerdings wurden diese Verbindungen ursprünglich (WO 96 25 936) ebenfalls als Immunsuppressiva beschrieben, so daß ihre medizinische Verwendbarkeit zur Behandlung von Vorhoffarrhythmien zweifelhaft erscheint.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen potente Blocker des humanen Kv1.5-Kanals sind. Sie können deshalb verwendet werden als neuartige Antiarrhythmika mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I.



worin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13), C(S)NR(12)R(13);

R(9) C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(15), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen.

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>;

R(10), R(11), R(12) wie R(9) definiert;

R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heterocyclus mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen.

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heterocyclus unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

oder

R(3) CHR(18)R(19);

R(18) C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) COOH, CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(21);

R(20) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

oder

Natriumborhydrid gefolgt von Umsetzung mit Kaliumphthalimid wie beschrieben in Tetrahedron 45 (1989) 1365-1376 liefert die Biphenylcarbonsäuren der Formel IV. Durch Kopplung mit Aminen der Formel  $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$  gefolgt von Hydrazinolyse des Phthalimids erhält man die Aminomethylverbindungen der Formel VI, aus denen durch Umsetzung mit geeigneten Derivaten der Formel  $\text{R}(1)\text{-X}$  die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin  $\text{R}(2)$  Wasserstoff bedeutet und  $\text{R}(1)$ ,  $\text{R}(3)$ ,  $\text{R}(4)$ ,  $\text{R}(5)$ ,  $\text{R}(6)$ ,  $\text{R}(7)$  und  $\text{R}(8)$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Anschließend Alkylierung mit geeigneten Alkylierungsmitteln der Formel  $\text{R}(2)\text{-Y}$ , worin Y für eine nucleofuge Fluchtgruppe, z. B. Cl, Br, I steht, liefert die entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin  $\text{R}(2)$  Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

Alternativ können die Biphenylcarbonsäuren der Formel IV auch durch Hydrazinolyse zu den Aminocarbonsäuren der Formel VII umgewandelt werden, die dann durch Reaktion der Aminogruppe mit Verbindungen der Formeln  $\text{R}(1)\text{-X}$  und  $\text{R}(2)\text{-Y}$  gefolgt von Anidierung der Carbonsäure mit Aminen der Formel  $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$  zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umgesetzt werden (Schema 2).

In manchen Fällen kann es sinnvoll sein, zunächst nach einer der zuvor genannten Methoden erfindungsgemäße Verbindungen der Formel Ia (Schema 3) herzustellen, in der  $\text{R}(9)$  für einen leicht abspaltbaren Rest, wie z. B. tert.-Butyl oder Benzyl steht. Nach Abspaltung der entsprechenden Schutzgruppe, z. B. mit Trifluoressigsäure für die BOC-Gruppe oder durch katalytische Hydrierung für den Benzyloxycarbonylrest, erhält man die Verbindungen der Formel IX, die dann wiederum durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel  $\text{R}(1)\text{-X}$  in andere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I umgewandelt werden können.

Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln VI, VII und IX mit Verbindungen der Formel  $\text{R}(1)\text{-X}$  entsprechen der bekannten Umwandlung eines Amins in ein Carbonsäureamid-, Sulfonsäureamid-, Carbamat-, Harnstoff- oder Thioharnstoffderivat. Der Rest X steht hierbei für eine geeignete nucleofuge Abgangsgruppe, wie z. B. F, Cl, Br, Imidazol, O-Succinimid etc.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII in denen  $\text{R}(1)$   $\text{C}(\text{O})\text{OR}(9)$  bedeutet, also Carbamaten, werden z. B. Verbindungen der Formel  $\text{R}(1)\text{-X}$  verwendet, bei denen X für Chlor oder O-Succinimid steht, also Chloroformate oder Succinimidocarbonate.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII, in denen  $\text{R}(1)$   $\text{SO}_2\text{R}(10)$  bedeutet, also Sulfonamiden, werden in der Regel Verbindungen der Formel  $\text{R}(1)\text{-X}$  verwendet, bei denen X für Chlor steht, also Sulfonsäurechloride.

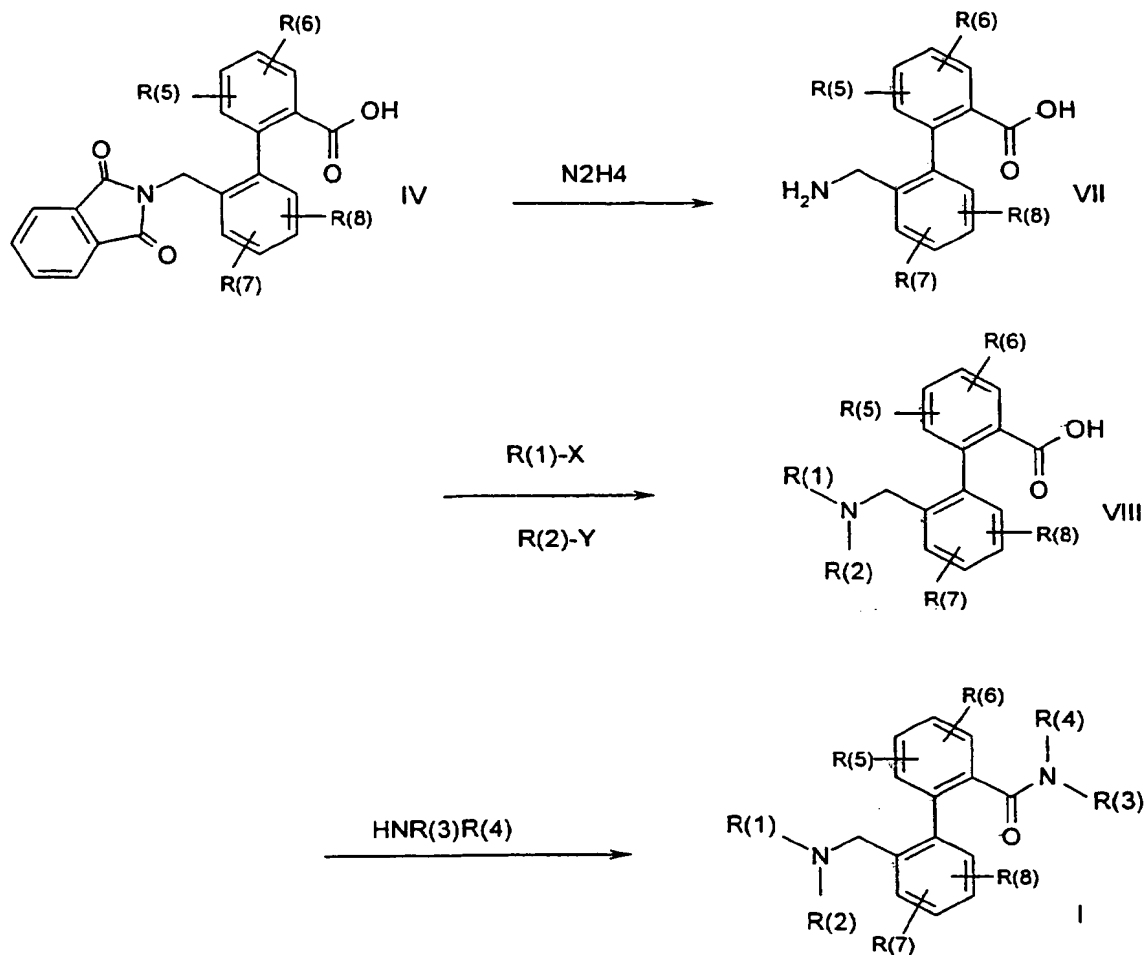
Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII, in denen  $\text{R}(1)$   $\text{C}(\text{O})\text{R}(11)$  bedeutet, also Carbonsäureamiden, werden z. B. Verbindungen der Formel  $\text{R}(1)\text{-X}$  verwendet, bei denen X für Chlor, Imidazol oder Acetoxy steht, also Carbonsäurechloride, Carbonsäureimidazolide oder gemischte Anhydride. Es können aber auch die freien Säuren der Formel  $\text{R}(1)\text{-OH}$  in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel wie Carbodiimiden oder Uroniumsalzen wie TOTU verwendet werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII in denen  $\text{R}(1)$   $\text{CONR}(12)\text{R}(13)$  oder  $\text{C}(\text{S})\text{NR}(12)\text{R}(13)$  bedeutet, also Harnstoffen oder Thioharnstoffen, können anstelle der Verbindungen der Formel  $\text{R}(1)\text{-X}$  auch Verbindungen der Formel  $\text{R}(12)\text{N}(\text{C}=\text{O})$ , bzw.  $\text{R}(12)\text{N}(\text{C}=\text{S})$ , also Isocyanate oder Thioisocyanate verwendet werden.

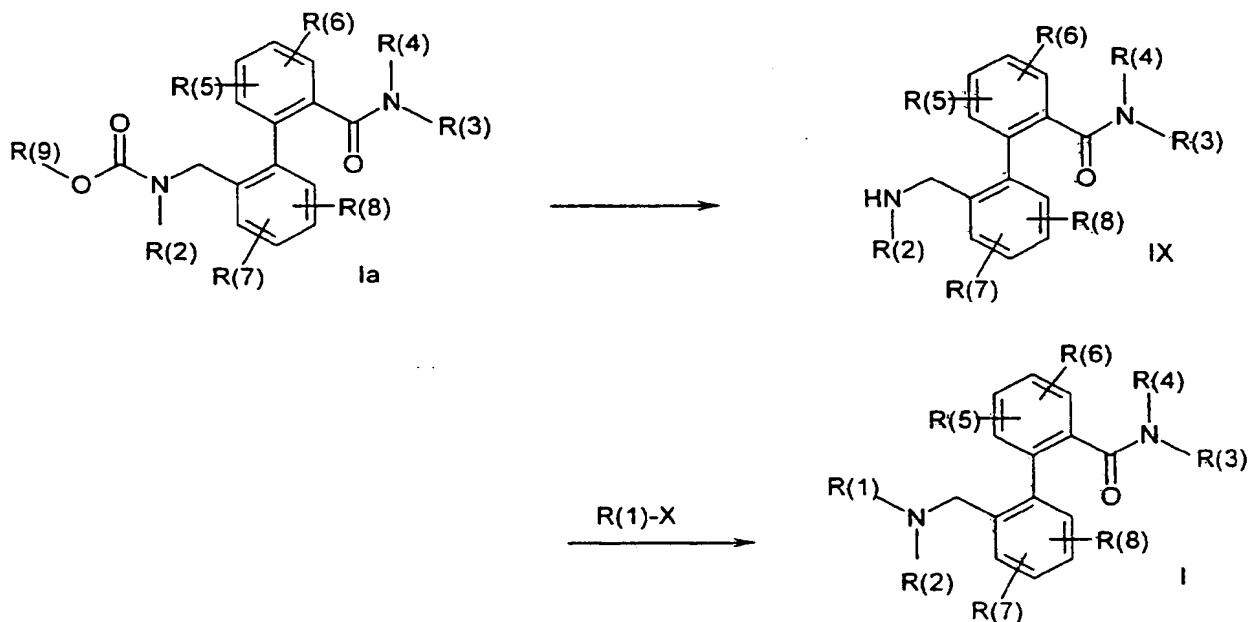
Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln IV oder VIII mit Aminen der Formel  $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$  entsprechen der bekannten Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Carbonsäureamid. Zur Durchführung dieser Reaktionen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben worden. Besonders vorteilhaft können sie durch Aktivierung der Carbonsäure, z. B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gegebenenfalls unter Zusatz von Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder Dimethylaminopyridin (DMAP), oder mit O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TOTU), durchgeführt werden. Es können aber auch zunächst nach bekannten Methoden reaktive Säurederivate synthetisiert werden, z. B. Säurechloride durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel IV oder VIII mit anorganischen Säurehalogeniden, wie z. B.  $\text{SOCl}_2$ , oder Säureimidazolide durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol, die dann anschließend, gegebenenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase, mit den Aminen der Formel  $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$  umgesetzt werden.

Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten Reaktionsschritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer Schutzgruppe für in Betracht kommende Gruppen und die Verfahren zu ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

Schema 2



Schema 3



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander

CDI: Carbonyldiimidazol	5
DIC: Diisopropylcarbodiimid	
DMAP: 4-Dimethylaminopyridin	
DMF: N,N-Dimethylformamid	
EDAC: N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid	
EE: Essigsäureethylester	10
Fp.: Schmelzpunkt (Wenn nicht anders angegeben, sind die Schmelzpunkte der ungereinigten Rohprodukte angegeben; die Schmelzpunkte der jeweiligen Reinsubstanzen können durchaus deutlich höher liegen)	
HOBt: 1-Hydroxy-1H-benzotriazol	
i. Vak. im Vakuum	
LM Lösungsmittel	15
Me Methyl	
RT Raumtemperatur	
TOTU O-[(Cyanotethoxycarbonyl)methylen]amino]-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat	20

## Vorstufe 1

## 7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on

Zu einer Suspension von 50,0 g (0,22 mol) Diphensäureanhydrid in 220 ml DMF wurden bei 5°C 9,0 g (0,24 mol) Natriumborarat innerhalb von 10 min portionsweise zugefügt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung auf 220 ml 6M Salzsäure gegossen, mit 750 ml Wasser verdünnt und 2 h nachgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und man erhielt 35,0 g 7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on; Fp. 131°C.

## Vorstufe 2

## 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure

Eine Mischung aus 35 g (0,17 mol) 7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on und 30,8 g (0,17 mol) Kaliumphthalimid in 330 ml DMF wurde 18 h auf 170°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und in 160 ml Eisessig eingetragen. Nach 1 h Rühren wurde mit 650 ml Eiswasser verdünnt und das ausgefallene Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 44,8 g 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure; Fp. 198°C.

## Vorstufe 3

## 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure

Eine Suspension von 10,0 g (28 mmol) 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure in 450 ml Methanol wurde mit 20 ml Hydrazinhydrat versetzt und 1,5 h auf 40°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand in 250 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Abfiltrieren des ungelösten 2,3-Dihydro-phthalazin-1,4-dions wurde die Mutterlauge eingeeengt und man erhielt 4,8 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure.

## Allgemeine Vorschrift zur Synthese von gemischten Succinimidocarbonaten aus Alkoholen (Vorstufen 4a–4d)

Zu einer Lösung von 19,5 mmol des entsprechenden Alkohols und 1,2 g (9,8 mmol) DMAP in 30 ml Methylenchlorid und 30 ml Acetonitril werden bei 0°C 5,0 g (19,5 mmol) Disuccinimidocarbonat portionsweise zugegeben. Nach 2,5 bis 10 h Rühren bei RT werden 25 ml Wasser zugegeben und die organische Phase wird noch 2mal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Einengen erhält man die entsprechenden Succinimidocarbonate, meist als kristalline Feststoffe.

## Vorstufe 4a

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden 3,2 g 4-Fluorbenzyl-N-succinimidocarbonat erhalten; Fp. 89°C (Ether).

## Vorstufe 4b

Aus 11,7 mmol 4-Trifluormethylbenzylalkohol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 2,3 g 4-Trifluormethylbenzyl-N-succinimidocarbonat erhalten; Fp. 102°C (Ether).

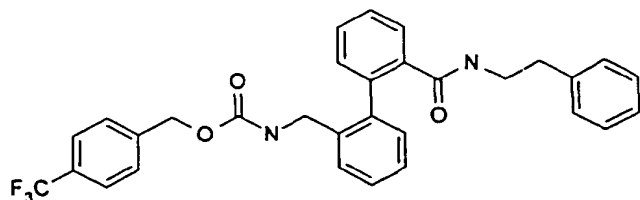
## Vorstufe 4c

Aus 10,5 mmol  $\alpha$ -Methyl-4-(trifluormethyl)-benzylalkohol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 1,6 g  $\alpha$ -Methyl-4-(trifluormethyl)benzyl-N-succinimidocarbonat erhalten; Fp. 115°C (Ether).

langsam zugetropft. Man rührt 2 bis 12 h bei RT, engt ein, verdünnt mit Wasser, extrahiert mit EtOAc und wäscht die organische Phase mit Wasser. Nach Trocknen und Einengen erhält man die entsprechenden Carbamate.

## Beispiel 1a

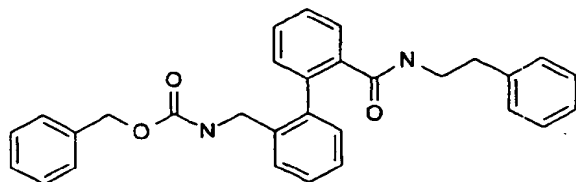
## 2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



Aus 0,45 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid und 4-Trifluormethylbenzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4b) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 226 mg 2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid erhalten. MS (ES+):  $m/z = 533$  (M+1).

## Beispiel 1b

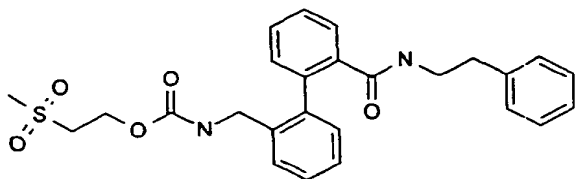
## 2'-(Benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid und Benzyl-N-succinimidocarbonat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 66 mg 2'-(Benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid als Öl erhalten. MS (ES+):  $m/z = 456$  (M+1).

## Beispiel 1c

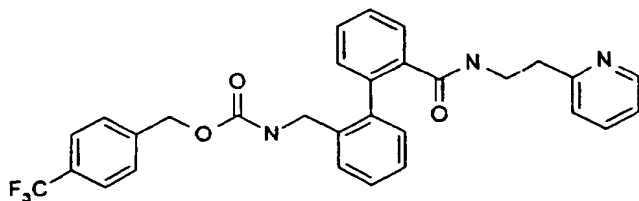
## 2'-(Methylsulfonylethoxyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



Aus 0,45 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und Methylsulfonylethyl-N-succinimidocarbonat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 164 mg 2'-(Methylsulfonylethoxyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid als Öl erhalten. MS (ES+):  $m/z = 481$  (M+1).

## Beispiel 1d

## 2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

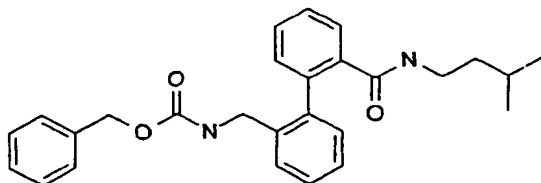


Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und 4-Trifluormethylbenzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4b) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 170 mg 2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. MS (ES+):  $m/z = 534$  (M+1).

rebutylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 69 mg 2'-(Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid als Öl erhalten. MS (ES+):  $m/z = 432$  (M+1).

## Beispiel 2b

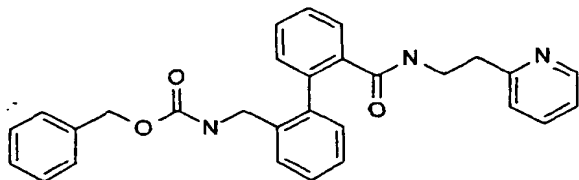
2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,27 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Chlorameisensäurebenzylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 44 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 112°C. MS (ES+):  $m/z = 431$  (M+1).

## Beispiel 2c

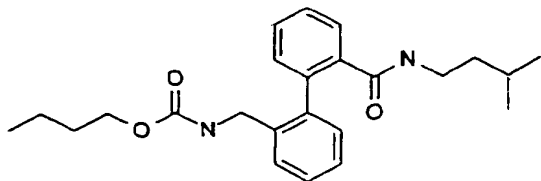
2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Aus 0,24 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und Chlorameisensäurebenzylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 59 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 133°C. MS (ES+):  $m/z = 466$  (M+1).

## Beispiel 2d

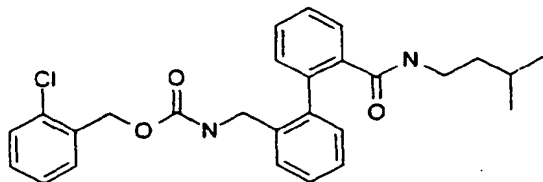
2'-(Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Chlorameisensäure-rebutylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 66 mg 2'-(Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES+):  $m/z = 397$  (M+1).

## Beispiel 2e

2'-(2-Chlorbenzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Chlorameisensäure-(2-chlorbenzyl)-ester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 75 mg 2'-(2-Chlorbenzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES+):  $m/z = 465$  (M+1).

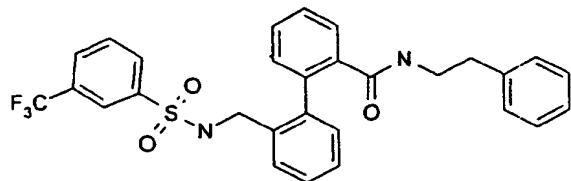


Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Sulfonsäurechloriden zu Sulfonamiden (Beispiele 3a bis 3s)

Zu einer Lösung von 0,61 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 74 mg (0,73 mmol) Triethylamin in 5 ml Methylenchlorid werden 0,66 mmol des jeweiligen Sulfonsäurechlorids bei 0°C langsam zutropft. Nach 12 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet, der Rückstand wird mit 25 ml Wasser 2 h verrührt und das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt.

## Beispiel 3a

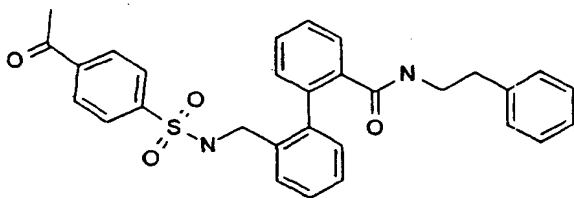
2'-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 272 mg 2'-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 145°C. MS (ES+): m/z = 539 (M+1).

## Beispiel 3b

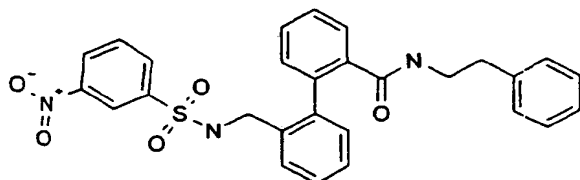
2'-(4-Acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und 4-Acetylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 258 mg 2'-(4-Acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 145°C. MS (ES+): m/z = 513 (M+1).

## Beispiel 3c

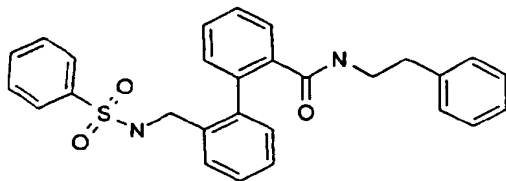
2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und 3-Nitrophenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 272 mg 2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 145°C. MS (ES+): m/z = 516 (M+1).

## Beispiel 3d

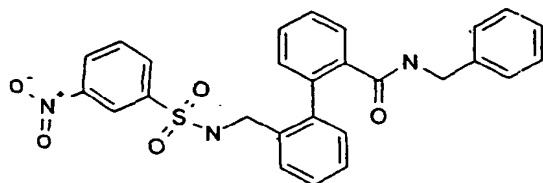
2'-(Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 224 mg 2'-(Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 154°C. MS (ES+): m/z = 471 (M+1).

## Beispiel 3i

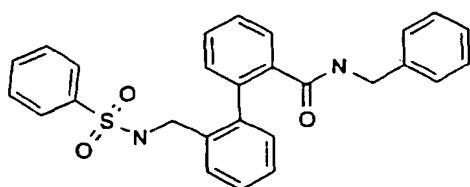
## 2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid



Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5b) und 3-Nitrophenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 115 mg 2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 175°C. MS (ES+):  $m/z = 502$  (M+1).

## Beispiel 3j

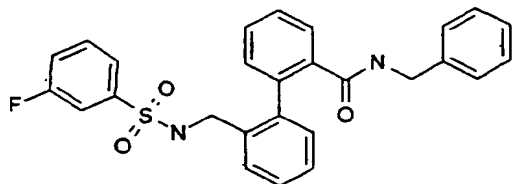
## 2'-(3-Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid



Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5b) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 95 mg 2'-(3-Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 162°C. MS (ES+):  $m/z = 457$  (M+1).

## Beispiel 3k

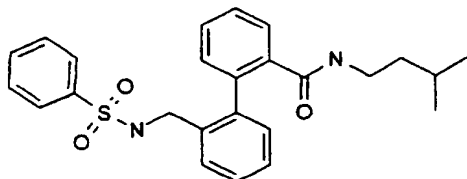
## 2'-(3-Fluorphenylsulfonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid



Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5b) und 3-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 112 mg 2'-(3-Fluorphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 147°C. MS (ES+):  $m/z = 475$  (M+1).

## Beispiel 3l

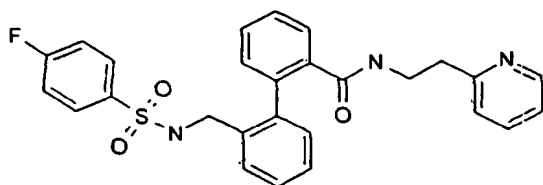
## 2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 100 mg 2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 127°C. MS (ES+):  $m/z = 437$  (M+1).

## Beispiel 3q

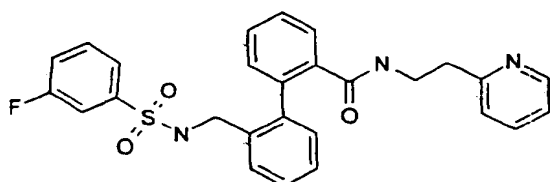
## 2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und 4-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 106 mg 2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 130°C. MS (ES+): m/z = 490 (M+1).

## Beispiel 3r

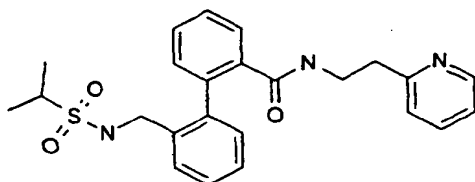
## 2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und 3-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 102 mg 2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 123°C. MS (ES+): m/z = 490 (M+1).

## Beispiel 3s

## 2'-(Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



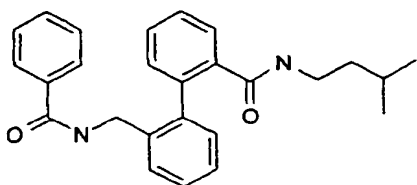
Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und Isopropylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Extraktion mit EE 40 mg 2'-(Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid als Öl erhalten. MS (ES+): m/z = 438 (M+1).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Carbonsäurechloriden zu Carbonamiden (Beispiele 4a bis 4b)

Zu einer Lösung von 0,34 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 41 mg (0,41 mmol) Triethylamin in 5 ml Methylenchlorid werden 0,36 mmol des jeweiligen Sulfonsäurechlorids bei 0°C langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet, der Rückstand wird mit 25 ml Wasser verrührt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt oder durch Extraktion mit EE isoliert.

## Beispiel 4a

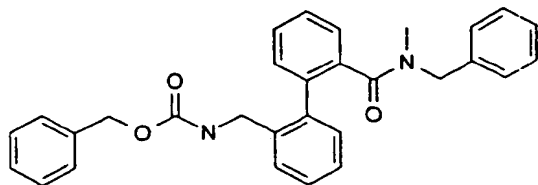
## 2'-(Benzoylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5c) und Benzoylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 75 mg 2'-(Benzoylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 147°C. MS (ES+): m/z = 401 (M+1).

## Beispiel 6a

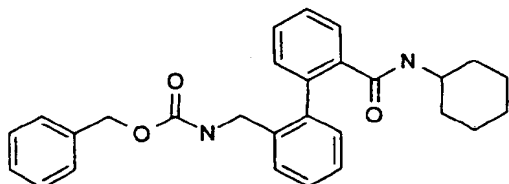
## 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-benzyl-methylamid



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Benzyl-methylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 89 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-benzylmethylamid erhalten. MS (ES+):  $m/z = 465$  (M+1).

## Beispiel 6b

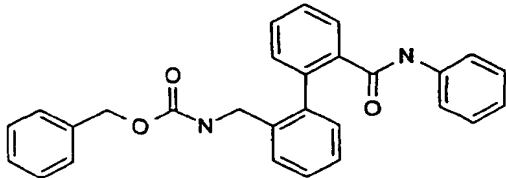
## 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-cyclohexylamid



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Cyclohexylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 99 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-cyclohexylamid erhalten. MS (ES+):  $m/z = 443$  (M+1).

## Beispiel 6c

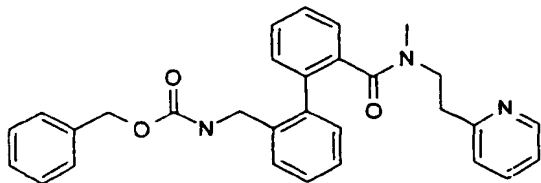
## 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenylamid



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Anilin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 66 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenylamid erhalten. MS (ES+):  $m/z = 437$  (M+1).

## Beispiel 6d

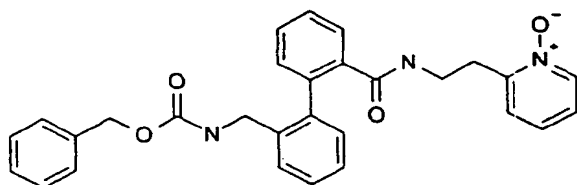
## 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyl)-ethyl]}-amid



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und 2-[2-(Methylamino-ethyl)]pyridin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie 54 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyl)-ethyl]}-amid erhalten. MS (ES+):  $m/z = 480$  (M+1).

## Beispiel 7

## 2'--(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-[2-(1-oxypyridyl)]-ethylamid



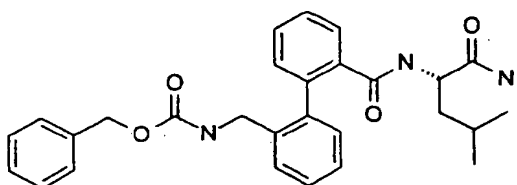
Zu einer Lösung von 85 mg (0,18 mmol) 2'--(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Beispiel 6f) in 13 ml Methylenchlorid wurden bei 0°C 47 mg m-Chlorperbenzoesäure gelöst in 2 ml Methylenchlorid zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 12 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde 2mal mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 79 mg 2'-

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Biphenylcarbonsäuren mit Aminen zu Amiden (Beispiele 8a-8b)

Zu einer Lösung von 0,42 mmol der entsprechenden Biphenylcarbonsäure, 0,44 mmol HOBT und 0,44 mmol EDAC in 5 ml THF werden bei 0°C 0,44 mmol des jeweiligen Amins zugegeben und es wird 4 bis 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Et<sub>3</sub>N verdünnt und mit verd. Salzsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man das entsprechende Amid.

## Beispiel 8a

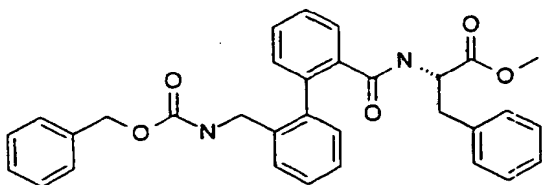
## [2'-(1-Carbamoyl-3-methyl-butylcarbamoyl)-biphenyl-2-ylmethyl]-carbaminsäurebenzylester



Aus 0,28 mmol 2'--(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und L-Leucinamidhydrochlorid/Triethylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 180 mg [2'-(1-Carbamoyl-3-methyl-butylcarbamoyl)-biphenyl-2-ylmethyl]-carbaminsäurebenzylester als Diastereomerenmischung erhalten. MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 474 (M+1).

## Beispiel 8b

## 2-([2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonyl]-amino)-3-phenyl-propionsäuremethylester



Aus 0,28 mmol 2'--(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid/Triethylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 230 mg 2-([2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonyl]-amino)-3-phenyl-propionsäuremethylester als Diastereomerenmischung erhalten. MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 523 (M+1).

## Pharmakologische Untersuchungen

Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in *Xenopus* Oozyten expremiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus *Xenopus laevis* isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten in vitro synthetisierte Kv1.5 kodierende RNA injiziert. Nach 1-7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden-Voltage-Clamp-Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADInstruments, Castle

Verbindung	IC <sub>50</sub> [µM]
Beispiel 1a	6,1
Beispiel 1b	3,3
Beispiel 1d	1,0
Beispiel 1f	0,2
Beispiel 1g	1,7
Beispiel 2a	2,6
Beispiel 2b	0,8
Beispiel 2c	0,7
Beispiel 2d	1,7
Beispiel 2e	3,4
Beispiel 2f	7,1
Beispiel 2g	3,3
Beispiel 2h	2,5
Beispiel 2i	3,3
Beispiel 3d	1,7
Beispiel 3k	2,4
Beispiel 3l	2,6
Beispiel 3p	1,9
Beispiel 3r	1,5
Beispiel 4a	4,1
Beispiel 5a	4,5
Beispiel 6a	4,4
Beispiel 6b	1,8
Beispiel 6c	2,5
Beispiel 6d	3,1
Beispiel 6e	3,6
Beispiel 6g	0,4
Beispiel 6h	3,0
Beispiel 7	8,5
Beispiel 8a	0,3
Beispiel 8b	0,9

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

4. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments mit K<sup>+</sup>-Kanal-blockierender Wirkung zur Therapie und Prophylaxe von K<sup>+</sup>-Kanal mediierten Krankheiten.
5. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden können. 5
6. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-Arrhythmien.
7. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von supraventrikulären Arrhythmien. 10
8. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.
9. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon sowie eines Beta-blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen. 15
10. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon sowie eines IKs-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen. 20

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65